

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Lizzy Christiane RAUFAST

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 6 septembre 1918 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**Contribution à l'Etude
de la**

**Nécrobiose lipoïdique
d'Oppenheim-Urbach**

Président : M. Robert DEGOS, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE VIGNÉ Éditeur

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **RAUFAST.**

Prénoms : **Lizzy, Christiane.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque).

RAUFAST Lizzy, Christiane.

Contribution à l'étude de la
Nécrobiose lipoïdique
d'Oppenheim-Urbach.

Paris, Librairie Vigné, éditeur,
1952, in-8°, 64 pages.

Th. Médecine, Paris 1952.

(N°)

RAUFAST Lizzy, Christiane.

Contribution à l'étude de la
Nécrobiose lipoïdique
d'Oppenheim-Urbach.

Paris, Librairie Vigné, éditeur,
1952, in-8°, 64 pages.

Th. Médecine, Paris 1952.

(N°)

RAUFAST Lizzy, Christiane.

Contribution à l'étude de la
Nécrobiose lipoïdique
d'Oppenheim-Urbach.

Paris, Librairie Vigné, éditeur,
1952, in-8°, 64 pages.

Th. Médecine, Paris 1952.

(N°)

RAUFAST Lizzy, Christiane.

Contribution à l'étude de la
Nécrobiose lipoïdique
d'Oppenheim-Urbach.

Paris, Librairie Vigné, éditeur,
1952, in-8°, 64 pages.

Th. Médecine, Paris 1952.

(N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Lizzy Christiane RAUFAST

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 6 septembre 1918 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**Contribution à l'Etude
de la**

**Nécrobiose lipoïdique
d'Oppenheim-Urbach**

Président : M. Robert DEGOS, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE VIGNÉ Éditeur

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1952

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HARVIER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET.

Membre de l'Institut.

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	DE LARUE.
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN.
Carcinologie	OBERLING.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	QUÉNU.
Clinique de cardiologie	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	DONZELOT.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FÈVRE
Clinique de la tuberculose	MONOD.
Clinique de neuro-chirurgie	BERNARD (Et.).
Clinique de puériculture	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LELONG.
Clinique des maladies du sang	DEGOS.
Clinique des maladies du système nerveux	CHEVALLIER.
Clinique des maladies des enfants	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies infectieuses	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	MOLLARET.
Clinique gynécologique	DELAY.
Cliniques médicales	FUNCK-BRENTANO.
	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	PITIR.
Clinique médicale propédeutique	LIAN.
Cliniques obstétricales	JUSTIN-BESANÇON.
	Tarnier
	Bardeleben
	Port-Royal
Clinique ophtalmologique	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LANTUÉJOUL.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	LÉVY-SOLAL.
Clinique psychiatrique infantile	LACOMME.
Clinique rhumatologique	VELTER.
Clinique stomatologique	AUBIN.
Clinique thérapeutique chirurgicale	RICHET.
Clinique thérapeutique médicale	HEUYER.
Clinique urologique	COSTE.
Embryologie	DECHAUME.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SÉNÈQUE.
Histologie	CHABROL.
Génétique	FEY.
Hygiène et clinique de la première enfance	GIROUD.
Hygiène et médecine préventive	MOUQUIN.
Médecine du travail	CHAMPY.
Médecine légale	LAMY.
	CATHALA.
	JOANNON.
	DESOLLE.
	PIÉDELIEVRE.



Parasitologie et histoire naturelle médicale	MM. GAILLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	BARIÉTY.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	{ CORDIER, Pr. s. ch. DEBEYRE. DELMAS.
Anatomie pathologique	{ M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS. M ^{lle} P, Pr. s. ch. BUSSER.
Bactériologie	{ FASQUELLE. NEVOT.
Biochimie médicale	{ BOURLIÈRE.
Chimie médicale	{ ETTORI, Pr. s. ch. JAYLE, Pr. s. ch.
Dermato-Syphiligraphie	{ SCHAPIRA. DEGOS.
Histologie	{ BULLIARD, Pr. s. ch. COUJARD.
Hydrologie	{ DESCLAUX. DEBRAY.
Hygiène	{ BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	{ DEROBERT. GAULTIER.
Neurochirurgie	N...
Neurologie	{ DE SÈZE. GRASSET.
Obstétrique	{ LEPAGE. MAYER. MERGER. RAVINA. VARANGOT.
Ophthalmologie	{ OFFRET. DESIGNES.
Oto-rhino-laryngologie	{ HILPHEN, Pr. s. ch. MADURO.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Parasitologie coloniale	{ CHABAUD. ABOULKER. BAUMANN. GOSSET. HUGUIER. LAURENCE.
Pathologie chirurgicale	{ LÉGER. OLIVIER. PADOVANI. POILLEUX. ROUX, RUDLER, VERNE.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BERNARD.	Pédiatrie	LAPLANE.
	BOUDIN.		MARIE (Julien).
	CASTAIGNE.	Pharmacologie	LÉVY (M ^{le}), Pr. s. ch.
	CONTE.		CHEYMOL.
	DECOURT.	Physiologie	BARGETON.
	DOMART.		PARROT.
	DREYFUS.	Physique médicale..	DOGNON, P. s. ch.
	FAUVERT.		DJOURNO.
	HAMBURGER.		GOUGEROT.
	KOURILSKY.	Psychiatrie	BARUK.
	MAURIC.	Psychiatrie infantile.	MICHAUX.
	MILLIEZ.	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.).
	PERRAULT.	Thérapeutique	PERRAULT, ch. d'ens.
	RAMBERT.	Urologie	KUSS.
	THIEFFRY.		
	TURIAF.		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS à L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	MÉNÉGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
Clinique médicale	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	GARCIN.
	HAGUENAU.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
Clinique obstétricale	SOULIÉ.
	DIGONNET.
	ECALLE.
Clinique ophtalmologique	LACOMME.
	RENARD.
	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.).

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire adjoint	M ^{le} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	M ^{lles} DUMAITRE,
	GOICHON,
	LAURENT,
	LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A MES PARENTS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI GOUGEROT

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Auprès de qui j'ai trouvé un enseignement précieux et une grande bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

R. DEGOS

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES

ET SYPHILITIQUES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. AZÉRAD

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BEAUJON

*Qui a bien voulu mettre à notre
disposition les malades qui font
l'objet de cette thèse et à qui je
suis redevable de son enseignement.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES GRUPPER

MÉDECIN-ASSISTANT A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et qui en a guidé l'exécution.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma vive recon-
naissance.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE TOULOUSE

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat

Monsieur le Docteur Ch. E. FLANDIN

Monsieur le Docteur GUIMBELLOT

Monsieur le Docteur A. TOURAINE

Monsieur le Docteur BOLTANSKI

Monsieur le Docteur J. CATINAT

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUCOURTIOUX

MÉDECIN-ASSISTANT A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*A qui je dois mes premiers
enseignements dermatologiques.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma gratitude pour
l'aide qu'il m'a apportée au cours
de mes études.*

INTRODUCTION

Les manifestations cutanées du diabète sont connues depuis longtemps, et ont été étudiées comme telles dans tous les traités des Maladies de la Nutrition. Cependant, depuis quelques années, les dermatologues allemands, et, à leur suite, les dermatologues nord-américains, utilisant une technique de coloration élective des graisses, encore insuffisamment répandue dans nos laboratoires, ont attiré l'attention sur des lésions d'un type très particulier auxquelles ils ont donné le nom de *Dermatitis atrophicans maculosa lipoïdes diabetica* (Oppenheim, 1928), ou de *Necrobiosis lipoïdica diabetorum* (Urbach, 1932). En France, ces faits n'avaient été étudiés à l'époque que par Nanta, Sendrail et Bazex.

De toutes façons, seuls les dermatologues semblaient prendre intérêt à ces descriptions, qui restèrent longtemps ignorées de la plupart des diabétologues. Aucun ouvrage de langue française sur le diabète n'en fait jusqu'ici mention. Ainsi que l'écrit Priscilla White, dans l'édition de 1946 du livre de Joslin, les lésions de la nécrobiose lipoïdique étaient communément prises pour des lésions infectieuses surajoutées, principalement des tuberculides.

En fait, on doit le reconnaître, c'est une manifestation assez rare : en cinq ans, de 1936 à 1940, Hildebrand, de la clinique Mayo, n'en a observé que 8 cas, sur un total de 2.000 diabétiques, et Jorgensen, dans une revue générale parue en 1948, n'en a relevé que 120 cas dans la littérature mondiale. Il convient d'ajouter maintenant

un certain nombre d'observations récentes d'auteurs français (Gougerot, Grupper et Chapuis ; Degos et ses collaborateurs ; Boulin et ses collaborateurs ; Touraine ; Boigert et Saboureaud) ; Roderer, Woringer et Burgun.

Ainsi, les cas se multiplient, et l'on peut penser qu'une connaissance plus étendue de ces lésions nous permettra, à l'avenir, de les dépister plus facilement, et aussi plus souvent.

C'est qu'en effet, la nécrobiose lipoïdique ne représente pas qu'une simple curiosité dermatologique : elle soulève des problèmes physiopathogéniques d'un haut intérêt, qui se rattache à celui si difficile et encore mal résolu, des *troubles du métabolisme des lipides chez les diabétiques* ; et le fait que les auteurs allemands et nord-américains aient pu retrouver, chez des sujets non diabétiques, des lésions absolument identiques, ayant les mêmes caractères morphologiques et histochimiques, voire aussi le même substratum humoral, pourra, on l'espère, aider à la compréhension de ces troubles.

OBSERVATIONS

PREMIÈRE OBSERVATION

Monsieur J...¹

DYSLIPOIDOSE INTRA-CELLULAIRE, A TYPE DE XANTHOME, ET EXTRA-CELLULAIRE, A TYPE DE DERMO-HYPODERMITE SCLÉRODERMIFORME.

Le malade, âgé de 55 ans, consulte en août 1948, pour des lésions, qui, de par leur aspect même, évoquent d'emblée l'idée de dyslipoidose cutanée, et permettent de découvrir un diabète jusque-là méconnu.

Description des lésions cutanées : Les lésions, apparues en novembre 1947, symétriques, d'abord localisées aux chevilles, à la face externe et au tiers inférieur de la jambe où elles prédominent, ont gagné ensuite les genoux (région sus, pré, et sous-rotulienne), et les coudes (face d'extension) jusqu'au tiers supérieur de l'avant-bras ; elles se sont constituées lentement, en 4 à 5 mois, puis sont restées fixes, n'entraînant aucun prurit ; seuls quelques éléments, situés près des coudes, sont douloureux, spontanément et au palper. Elles se présentent sous deux types morphologiquement différents :

a) *Aux coudes et aux genoux :* ce sont des lésions papuleuses et papulo-nodulaires, légèrement saillantes, de 3 à 8 mm. de diamètre, infiltrées dans le derme profond, de consistance ferme et même dure, de coloration jaune rosé. Juste au-dessous de l'olécrane, il existe trois éléments plus volumineux, de la grosseur d'une cerise, plus infiltrés, dermo-hypodermiques, peu

1. L'observation de ce malade, que nous devons à l'obligeance de Monsieur le Professeur Gougerot, à qui nous exprimons ici toute notre gratitude, a déjà fait l'objet de deux communications à la *Soc. Fr. de Derm. et Syph.* En effet, ce malade a été suivi, au point de vue dermatologique à la Clinique des maladies cutanées et syphilitiques, et, pour son diabète, dans le service du D^r Azérad à l'Hôpital Beaujon.

mobiles sur le plan osseux, et douloureux spontanément et au palper. Ces lésions qui rappellent soit les syphilides nodulaires groupées (mais trois réactions de Bordet-Wasserman sont négatives), soit des sarcoïdes (mais pas d'aspect jaunâtre à la vitro-pression), sont en réalité des *xanthomes saillants* qui frappent par leur coloration rosée.

b) *Aux chevilles* : elles forment deux placards longitudinaux, de 45 mm. sur 70 mm., aux bords nets, polycycliques, saillants, en pente douce. La coloration est, dans l'ensemble, rosée, par endroits rouge vif, avec quelques points brunâtres dûs à des dépôts lenticulaires de pigment ; en d'autres points, existent quelques télangiectasies. Le centre est régulièrement déprimé, de coloration jaunâtre, d'aspect brillant, collodionné et finement squameux. L'ensemble de la lésion est de consistance ferme, indurée, la peau est sans souplesse, infiltrée, ne se laissant pas plisser. Au centre du placard, il existe une nodosité de la grosseur d'une cerise, allant jusqu'au plan aponévrotique, et douloureuse au palper.

Ainsi, l'aspect morphologique est celui d'une dermo-hypodermite sclérodermique, reproduisant l'image typique de Nécrobiose lipoïdique (d'Oppenheim) qui illustre l'article de Urbach, dans le « *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten* » de Jadassohn.

Ce diagnostic posé, on s'enquiert si le malade n'est pas un diabétique, et, en effet, l'examen révèle l'existence d'une glycosurie importante (80 gr. par 24 heures), avec hyperglycémie à 2, 45 gr. pour mille. Il s'agit d'ailleurs d'un diabète modéré de la cinquantaine, héréditaire (père diabétique), sans acidose, et sans complications viscérales autres qu'un certain degré d'artério-sclérose cardio-vasculaire, manifestée par une hypertension moyenne (175-80 mm. Hg) avec induration des artères radiales et humérales, et une hépatomégalie dont l'importance exacte est difficile à apprécier en raison de l'embonpoint (77 kg. pour une taille de 1m, 67). Le fond d'œil est normal, de même le bilan rénal.

Le bilan humoral, à l'entrée, est le suivant :

— cholestérol estérifié	: 1,26	} Rapport : 0,60
— cholestérol total	: 2,10	
— lipides totaux	: 8 gr. p. 100	
— indice d'iode	: 87	
— cholémie	: 40 mg. p. 100	
— réaction phosphovanilique	: négative	
— protides totaux	: 98 gr. p. 100	

Le malade est alors soumis à un régime de 2.000 calories, comportant 140 gr. d'hydrates de carbone, et reçoit 20 U. puis 30 U. par jour d'insuline protamine-zinc.

Sous l'influence de ce traitement, le diabète est rapidement contrôlé : la glycosurie disparaît, la glycémie s'abaisse progressivement (1, 93 gr. le 7 septembre 1948 ; 1,53 gr. le 15 octobre 1948 1,28 gr. le 15 janvier 1949) ; par contre la cholestérolémie reste relativement fixe, oscillant entre 2,10 et 2,80.

Les lésions cutanées subissent une évolution différente selon la localisation et le type morphologique considéré :

a) Aux coudes et aux genoux : les xanthomes s'affaissent rapidement, perdent leur infiltration et leur induration, les nodules dermo-hypodermiques disparaissent complètement en février 1949.

b) Par contre, aux chevilles : les placards de dermo-hypodermite sclérodermiforme sont relativement peu modifiés ; seule, leur margelle périphérique s'affaisse dans l'ensemble.

Une première biopsie, destinée à confirmer le diagnostic de Nécrobiose lipoïdique, est faite par le Dr B. Duperrat, le 27 novembre 1948, soit environ 4 mois après le début du traitement anti-diabétique ; mais elle porte, en fait, sur un élément juxta-rotulien, déjà affaissé, et en réalité de type xanthomateux.

Une seconde biopsie est faite deux mois plus tard, sur une plaque de la cheville gauche, qui a gardé son aspect initial, malgré 6 mois de traitement diéto-insulinique.

Elle permet de noter une mollesse caractéristique de la peau, les lèvres de la plaie s'écartant comme un morceau de baudruche déchiré (Lortat-Jacob). L'examen à congélation du fragment confirme pleinement le diagnostic clinique de dyslipoïdose : l'épiderme est aminci et étiré, sa limite inférieure est rectiligne, le derme est disloqué par la présence d'infiltrats inflammatoires ; entre ces infiltrats, il existe des nappes de substance anhydre, qui se colorent en orange par le Soudan III, ce qui confirme leur nature lipoïdique.

A partir du 17 mars 1949, le malade reçoit, en plus de son traitement anti-diabétique, de l'hormone lipocaïc de Dragstedt, à la dose de 4 comprimés à 0, 10 gr. par jour. Sept jours plus tard, on est frappé par l'amélioration spectaculaire des dyslipoïdoses ; les xanthomes ont disparu complètement, laissant à leur place une simple macule jaune rosé, non infiltrée, et la dermo-hypodermite sclérodermiforme s'est assouplie ; il n'y a plus d'infiltration profonde. On pince facilement la peau qui a perdu

son aspect collodionné, et garde une teinte légèrement jaunâtre, café au lait, qui fait contraste avec la peau saine environnante. A cette date, la glycémie est à 1,38, glycosurie nulle, l'urée à 0,37, le cholestérol estérifié = 1,42, le cholestérol total = 2,31, les lipides totaux 7,50, la cholémie = 64 mg., la cholémie = 32, la réaction de Gros 1,9, cadmium négatif, le test au thymol de Mac Lagan 76,5 (normal 40 U).

On poursuit ce traitement pendant 6 semaines, avec de très courtes interruptions dues à la pénurie en lipocaïc, et en l'associant toujours au régime anti-diabétique et à 30 U. protamine-zinc par jour.

Le 15 mai, toutes les lésions ont disparu et, sur l'emplacement de la dermo-hypodermite sclérodermiforme, il ne reste plus qu'une tache légèrement pigmentée, mais ayant la souplesse et la consistance de la peau normale. A défaut de lipocaïc, et en raison des analogies possibles entre le produit de Dragstedt et l'hormone pancréatique isolée par Santenaise, le malade est mis pendant 15 jours à la vagotonine, à la dose de 6 comprimés par jour.

Le 1^{er} juin, il revient à notre consultation, ayant fait une récurrence cutanée d'un type particulier. Sur les anciennes plaques de xanthose lipoïdique et sans dépasser leurs limites, sont apparues une vingtaine de papules et papulo-nodules lenticulaires de couleur jaune-rosé. A cette date, le bilan humoral révèle, avec une lipidémie élevée, quelques réactions traduisant une insuffisance fonctionnelle hépatique :

— glycémie	: 1,27	} Rapport : 0,64
— cholestérol estérifié	: 1,28	
— cholestérol total	: 1,97	
— lipides totaux	: 11,5	
— cholémie	: 32	
— cholalémie	: 64	
— réaction de Gros	: 1,10	
— cadmium	: + +	
— test de Hanger	: (—)	
— réaction de Mac Lagan	: 134	

La reprise de l'hormone lipocaïc, à une dose plus faible que précédemment (2 à 3 comprimés de 0,10 par jour), est suivie progressivement de la régression de cette reprise cutanée, en même temps que les épreuves fonctionnelles s'améliorent.

En résumé : dyslipidose cutanée revêtant un double aspect de xanthome typique (lipoïdose intra-cellulaire) et de dermo-

hypodermite sclérodermiforme (lipoïdose extra-cellulaire), révélatrice d'un diabète bénin, bien toléré, avec quelques troubles du fonctionnement hépatique, et faible participation vasculaire (artério-sclérose).

On peut schématiquement distinguer quatre périodes dans l'évolution thérapeutique :

a) *Du 14 août 1948 au 24 mars 1949* : régime et insuline contrôlent rapidement le diabète, mais ont une action différente sur les deux types de lésions : efficaces sur celles à type de xanthome au point qu'une biopsie faite 4 mois après le début du traitement ne permet pas de retrouver la signature histochimique de cette lipoïdose intra-cellulaire ; inefficace sur la dermo-hypodermite sclérodémiforme, qui n'est modifiée que partiellement, car, 6 mois après l'installation du traitement, la biopsie montre encore l'existence de la lipoïdose extra-cellulaire.

b) *Du 24 mars 1949 au 15 mai 1949* : l'adjonction au traitement anti-diabétique du lipocaïc de Dragstedt a fait disparaître d'une manière spectaculaire, en quelques semaines, les lésions résiduelles de nécrobiose lipoïdique.

c) *Du 15 mai 1949 au 1^{er} juin 1949* : la suppression du lipocaïc, malgré la poursuite du traitement anti-diabétique, non modifié, et la substitution de vagotonine, n'empêche pas une rechute des manifestations cutanées coïncidant avec des altérations plus importantes du fonctionnement hépatique.

d) *Du 1^{er} juin 1949 au 16 octobre 1949* : la reprise du lipocaïc amène à nouveau une régression de la dyslipoidose, en même temps que les épreuves du fonctionnement hépatique montrent une tendance manifeste vers l'amélioration.

DEUXIÈME OBSERVATION

Madame R...

NECROBIOSE LIPOIDIQUE A TYPE DE DERMITE ATROPHIANTE, SCLÉRODERMIFORME ET ULCÉREUSE (SYPHILOÏDE).

La malade, une concierge âgée de 64 ans, entre dans le service du docteur Azérad, le 26 mars 1949, pour insuffisance cardiaque.

C'est une diabétique, dont le diabète a été découvert au cours d'un examen fortuit, en 1933, à l'âge de 48 ans, et semble avoir été traitée de façon très irrégulière. De plus, il s'agit d'une obèse (93 kg. pour 1 m, 69), sédentaire.

Voici, résumés succinctement, les quelques points particuliers qui se rapportent à notre travail :

a) Diabète sans acidose (réaction de Gerhard négative), avec tolérance faible aux hydrates de carbone ; glycémie oscillant entre 1, 32 et 2, 90 gr. pour un régime de 60 gr. d'hydrates de carbone, avec glycosurie nulle.

b) Il existe, en outre, de nombreuses complications viscérales : avant tout, insuffisance cardio-rénale importante, dyspnée avec orthopnée, gros foie, oedème des membres inférieurs, épanchements pleuraux, oligurie, azotémie à 1, 18 gr. albuminurie et cylindres granuleux dans les urines ; au cœur, bruit de galop, avec accélération du rythme ; tension artérielle à 18/9, et électro-cardiogramme montrant une déviation gauche de l'axe électrique.

c) Lésions de vascularite diffuse, avec induration marquée des artères radiales et humérales (signe de la sonnette), rétinite plus ou moins marquée par une cataracte bilatérale (artères grêles, crayeuses, veines très sinueuses, avec irrégularité du calibre, mais aussi plages d'exsudats avec quelques hémorragies (Dr. Senechal) ; artérite des membres inférieurs, traduite par claudication intermittente et douleurs, paresthésie du décubitus, oscillation faible à la cuisse (indice 2, 5 à droite, 1, 5. à gauche), oscillation faible ou nulle au tiers supérieur des deux jambes (indice oscillométrique 3,4) et oscillation nulle du tiers inférieur (indice oscillométrique = 0).

En outre, il existe, aux membres inférieurs, des lésions apparues depuis 1935, et dont l'aspect nous fait aussitôt penser à la nécrobiose lipoidique du type dermite atrophiante et ulcéreuse, syphiloïde.

Biopsie. Confirme le diagnostic.

Evolution : Malgré un traitement toni-cardiaque énergique, associé à des diurétiques, l'insuffisance cardiaque fut assez longue à régresser, avec des alternatives d'aggravations et d'améliorations. Lorsqu'elle parut réduite, les lésions cutanées persistaient sans la moindre modification.

La malade fit dans le service un deuxième séjour en juin 1949, avec le même tableau d'insuffisance cardio-rénale que la première fois, ayant le même caractère rebelle aux toni-cardiaques et aux diurétiques mercuriels, malgré la correction du diabète par l'insuline. En fait, cette insuffisance ne céda qu'au régime de riz (régime de Kempner). Le galop disparut, les épanchements se tarirent, les oedèmes rétrocédèrent, en même temps que la diurèse et les épreuves de fonctionnement rénal s'amélioraient.

A partir du 1^{er} juillet, on put s'occuper des lésions cutanées, qui furent traitées par le lipocaïc, à la dose de deux ampoules et deux comprimés par jour. Les injections furent d'abord faites par voie intra-musculaire fessière, et sur la jambe gauche, dans le voisinage immédiat des lésions, car nous désirions vérifier si ce facteur hormonal (?) pouvait avoir une action locale analogue à celle que les auteurs allemands attribuent à l'insuline ordinaire, et Jorgensen à l'insuline-retard.

En fait, les injections locales ne purent être poursuivies longtemps, car très douloureuses, et la dernière donna l'impression d'avoir provoqué une lésion gangréneuse exanthémique. Par contre, avec quelques interruptions dues au manque de lipocaïc, le traitement par la voie intra-musculaire et la voie buccale fut continué pendant plus de deux mois.

Les lésions cutanées s'améliorèrent d'une façon très rapide, les douleurs du décubitus et la claudication s'estompèrent pour disparaître complètement.

L'action du lipocaïc sur les lésions cutanées nous est apparue très active, car ces lésions avaient résisté à tous les traitements locaux ou généraux utilisés précédemment, y compris le traitement de l'insuffisance cardio-rénale et le traitement par le régime anti-diabétique et l'insuline. Les ulcérations cessèrent de se creuser, les croûtes disparurent. Les lésions se recouvrirent d'une mince épithélium de cicatrisation et l'infiltration diffuse en nappe semble avoir disparu. Il ne subsiste, à l'heure actuelle, que l'aspect finement squameux de dermo-hypodermite, avec aspect collodionné qui nous semble un état cicatriciel.

TROISIÈME OBSERVATION

Madame Ch...

NÉCROBIOSE LIPOIDIQUE A TYPE DE GRANULOME ANNULAIRE.

Malade âgée de 31 ans, traitée par le docteur Azérad, pour un diabète découvert en mars 1949, au cours d'un examen fortuit. Il s'agit d'un diabète familial (grand-mère paternelle et une tante maternelle diabétiques) sans acidose, confirmé par une glycémie oscillant entre 2 et 3 gr. et une glycosurie variable allant jusqu'à 63 gr. p. 1.000. Pas d'atteinte viscérale : appareil cardio-vasculaire normal, pas de rétinite, le foie n'est pas perçu, et les épreuves fonctionnelles sont absolument normales :

— cholestérol estérifié	: 1,30 gr.	} Rapport : 0,63
— cholestérol total	: 2,05	
— lipides totaux	: 8	
— cholémie	: 20 mg.	
— réaction de Mac Lagan	: 4 degrés Meunier	
— urines	: pas de culot pathologique	
— urée	: 0,25	
— constante d'Ambard	: 0,078	
— Van Slyke	: 78 %	

La lésion cutanée est apparue en février 1949, soit environ un mois avant la découverte du diabète, sans aucun traumatisme local, sous forme d'une papule lenticulaire qui se serait élargie rapidement pour atteindre, en un mois, les dimensions et l'aspect actuels. Il s'agit d'une lésion typique de granulome annulaire, de 25mm de diamètre; la bordure est faite de la juxtaposition de papulettes fermes, en relief sur le plan voisin, de coloration jaune-rosé, circonscrivant la presque totalité de la lésion. Le centre, légèrement déprimé, de coloration jaunecochois, est infiltré sans atrophie, sans télangiectasie, mais avec visibilité anormale du réseau veineux. A la palpation, on note une infiltration profonde, en nappe, ne permettant pas de pincer la peau sur le plan profond.

La biopsie, faite le 30 septembre, montre un granulome annulaire typique que des colorations spéciales révèlent contenir des amas lipidiques.

Evolution : Dans les jours qui ont suivi la biopsie, on note une régression très appréciable de la lésion, comme il est de règle dans les granulomes annulaires ne relevant pas d'une cause métabolique. Deux semaines après, la margelle périphérique a disparu. Il n'existe plus qu'un aspect rosé, avec infiltration très superficielle, permettant le pincement de la peau, mais encore assez nettement délimitée par rapport au tégument voisin. Quant au diabète, un régime anti-diabétique comportant 120 gr. d'hydrates de carbone, réduit incomplètement la glycosurie, sans réduire la glycémie.

On ajoute 50 U. d'insuline par jour, sous la forme de 20 U. d'insuline protamine-zinc, et de 20 U. d'insuline ordinaire.

En résumé : Diabète de l'adulte, vraisemblablement héréditaire, sans complications viscérales, sans participation vasculaire, avec dyslipoprotéidose de type granulome annulaire.

La lésion cutanée a régressé en partie, sans disparaître complètement, à la fois sous l'influence de la biopsie et, peut-être,

du traitement anti-diabétique (120 gr. d'hydrates de carbone et 40 U. d'insuline par jour).

QUATRIÈME OBSERVATION

Madame C...

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE A TYPE DE GRANULOME ANNULAIRE
ET A TYPE PSEUDO-TUMORAL.

Malade âgée de 68 ans, adressée au docteur Grupper en septembre 1949, pour des lésions cutanées, sans aucun traumatisme local, apparues deux ans auparavant.

L'aspect même de ces lésions, qui se présentent à l'avant-bras gauche sous les apparences d'un granulome annulaire typique, et sur le dos de la main sous les apparences d'une masse tumorale ferme, leur coloration jaune-chamois rosé, fait d'emblée penser à une nécrobiose lipoïdique des diabétiques, et oriente les examens vers la recherche du diabète.

Ce diagnostic sera confirmé par l'interrogatoire et par les examens de laboratoire : il s'agit d'un diabète tardif, post-ménopausique, chez une obèse, sans acidose, que compliquent, outre la dyliipoïdose cutanée, des caries dentaires avec gingivite expulsive indolore, et une claudication intermittente à la marche, avec crampes et fourmillement dans les jambes en décubitus, mais les pédieuses battent bien, et les oscillations sont d'amplitude normale. Les artères humérales sont indurées et battantes, le cœur est normal, la T.A. 18-10, le fond d'œil ne montre aucune altération du type rétinite diabétique, ni vascularite. Il existe des oedèmes discrets, mais les épreuves fonctionnelles rénales sont sensiblement normales : culot urinaire sans caractère pathologique, urée = 0,35, P.S.P. en 15 minutes = 25 %, constante d'Ambard = 0, 126. Le foie ne semble pas déborder (difficile à palper en raison de l'obésité), et l'exploration fonctionnelle donne les résultats suivants :

— cholestérol estérifié	: 2,2	} Rapport : 0,64
— cholestérol total	: 3,4	
— lipides totaux	: 10,05	
— cholémie	: 20 mg	
— réaction de Mac Lagan	: 69	

Par de pigments, ni de sel, ni d'urobiline dans les urines ; la glycémie est à 3, 09 % et la glycosurie variable entre 47 et 63 gr.

p. 1.000, soit 75 à 90 gr. par 24 heures, réaction de Gerhardt négative.

Les lésions cutanées revêtent deux types cliniques différents.

a) Sur la face dorsale de l'articulation métacarpo-phalangienne gauche, *lésion pseudo-tumorale*, à grand axe longitudinal de 50 mm sur 30 mm, et faisant une saillie de 12 mm, mais limitée, en même temps, par une bordure rosée de 3 mm de large, et formée par la juxtaposition de papulettes fermes, indurées, de coloration jaune-rosé, comme les « perles d'un collier ». Le centre de la tumeur, saillant par rapport à la bordure, de coloration jaune-chamois, est de consistance molle et élastique. Toute la lésion, dont l'aspect fait penser, de prime abord, à une vaste chéloïde, est indolore à la palpation, et mobile sur le plan osseux.

b) Sur le bord cubital du tiers supérieur de l'avant bras gauche, il existe deux lésions dermo-épidermiques, de la dimension d'une pièce de deux francs, réalisant en bas l'aspect d'un *granulome annulaire typique*, en haut celui d'un *granulome annulaire atypique*. La bordure est faite de la juxtaposition de papulo-nodules lenticulaire, qui circonscrivent la totalité de l'élément inférieur et une partie seulement de l'élément supérieur. Le centre est légèrement déprimé, de coloration jaune-chamois. Il existe une infiltration profonde hypodermique limitant la mobilité sur le plan osseux. Pas de télangiectasie pas d'atrophie.

La biopsie de l'élément anti-brachial montre des lésions histologiques typiques de granulome annulaire.

La coloration des graisses montre la présence, dans les couches profondes du derme et de l'hypoderme, de nappes anhydes, se colorant en bleu foncé par le bleu de Nil et en jaune par le Soudan III. Par-ci, par-là, de grosses gouttelettes graisseuses, isolées ou confluentes.

La malade est soumise à un régime anti-diabétique comportant 150 gr. d'hydrates de carbone, et une injection de 20 U. d'insuline protamine-zinc par jour.

Evolution : Dans les jours qui ont suivi la biopsie, les lésions de l'avant-bras, aussi bien l'élément biopsé que l'élément sus-jacent, ont subi une régression très appréciable : affaissement de la bordure périphérique, et surtout, diminution de l'infiltration, qui permet la mobilisation totale sur le plan osseux. Cette régression est à mettre sur le compte de la biopsie, comme il est de règle dans les granulomes annulaires, et non sur le compte du

régime anti-diabétique ou de l'insuline, car l'élément pseudo-tumoral du dos de la main n'a subi, en même temps, qu'un léger affaissement de la partie centrale.

En résumé : Nécrobiose lipoïdique à type pseudo-tumoral, et à type de granulome annulaire, au cours d'un diabète bénin post-ménopausique, sans complications viscérales, avec troubles du métabolisme des lipides (cholestérol et lipides totaux).

Avant d'aborder les problèmes physio-pathogéniques soulevés par la nécrobiose lipoidique des diabétiques, nous rappellerons rapidement quelques caractéristiques étiologiques, cliniques, évolutives et thérapeutiques :

ÉTIOLOGIE

1. Sexe.

Cette affection se rencontre plus souvent chez la femme que chez l'homme. Le pourcentage serait de 72, d'après P. White, de 80, d'après Hildebrand et Jorgensen.

Nos observations concernaient trois femmes et un homme.

2. Age.

D'après la plupart des statistiques, la N.L. apparaît à l'âge adulte, entre 35 et 40 ans, dans 64 % des cas, avec, comme chiffres extrêmes, 5 ans (Hildebrand), et 72 ans (P. White). Nos malades, au moment de l'apparition de la N.L., avaient respectivement 54, 48, 31 et 66 ans.

3. Siège.

Dans la grande majorité des cas, les lésions siègent aux membres inférieurs, et surtout à l'extrémité distale, aux chevilles, plus rarement aux membres supérieurs, exceptionnellement au tronc et à l'abdomen. Le plus souvent, il s'agit de lésions uniques, plus rarement, elles sont multiples, affectant deux ou trois localisations, et alors, avec une grande fréquence, elles ont une disposi-

tion symétrique ; tantôt elles ont toutes le même type morphologique (dans l'observation de Bolgert), tantôt elles révèlent des aspects différents (comme dans nos observations I et IV).

4. *Facteurs favorisants.*

La plupart des maladies incriminent un traumatisme (coup, plaie, voire même piqûre de moustique), mais si ce facteur semble pouvoir expliquer la prédominance manifeste aux membres inférieurs, il rend difficilement compte du caractère bilatéral, et encore moins du caractère symétrique des lésions.

5. *Caractères du diabète.*

a) Dans plus de la moitié des cas publiés, (55,6 %, d'après Hildebrand), *la N.L. apparaît comme une complication d'un diabète déjà connu*, ou dont l'existence antérieure s'établit facilement à l'interrogatoire. Le délai écoulé entre le début du diabète et l'apparition de la dyslipopidose est, en moyenne, de deux ans (Hildebrand) mais peut atteindre à l'extrême, 19 ans (Marble), et même 21 ans (White). Presque toujours, il s'agit de diabètes juvéniles, installés avant l'âge de 20 ans (17 fois sur les 25 cas de P. White) diabètes cependant assez bénins, à tolérance assez élevée pour les hydrates de carbone, sans acidose, ni complications viscérales graves. Sur ce point, cependant, nos propres constatations sont en contradiction avec celles d'autres auteurs, et nous avons été frappés par la fréquence des accidents vasculaires. Sur nos quatre malades, en effet, l'un, le premier, était porteur d'une hypertension avec athérome, le second présentait un athérome généralisé, avec artérite rétinienne, sclérose rénale, et artérite oblitérante des membres inférieurs, le quatrième était porteur d'un athérome généralisé. Nous reviendrons, d'ailleurs, sur l'importance

de ce facteur vasculaire artériel, à l'occasion des problèmes physiopathogéniques.

D'après Hitch, la N.L. ne dépend *ni de la sévérité du diabète, ni du taux de la glycémie*, alors que pour Hildebrand, au contraire, il s'agit de *diabète modérément sévère* (degré III) ou *sévères* (degré IV), le taux moyen de la glycémie étant au-dessus de 3 gr. p. 1.000 au moment de l'apparition de la complication cutanée. Mais surtout, d'après ce dernier auteur, la N.L. serait l'apanage des *diabètes non ou insuffisamment contrôlés*, souvent émaillés de poussées d'*acidose*. Le *régime anti-diabétique préalable* ne semble pas jouer un rôle important, la dyslipodose ayant compliqué aussi bien des diabètes traités par un régime isocalorique, particulièrement riche en graisses, que des diabètes traités par un régime riche en hydrates de carbone.

Par contre, dans un cas, Michelson a incriminé l'insuline à l'origine d'une N.L. ; mais, en réalité, cette observation est douteuse : l'insuline peut provoquer, on le sait, des lésions scléro-atrophiques bien connues de lipodystrophie, qui sont bien différentes de la N.L. D'ailleurs notre premier malade (Obs. I) a vu apparaître une lipodystrophie typique alors même que la N.L. était en voie de régression sous l'influence du traitement.

b) Dans un certain nombre de cas, *N.L. et diabète apparaissent simultanément* (27% des cas, dans la statistique de Hildebrand). L'accident cutané est alors révélateur du diabète.

Ce fut ainsi dans nos observations I et IV, les malades étant venus consulter à l'hôpital Saint-Louis pour des lésions qui, de par leurs caractères cliniques, firent porter, d'emblée, le diagnostic de N.L. et rechercher systématiquement le diabète.

c) Enfin, dans 18% des cas, la *manifestation cutanée précède le diabète*. Bien que moins nombreuses, ces formes,

en quelque sorte *pré-diabétiques*, ne sont pas les moins intéressantes.

Elles sont à rapprocher des manifestations absolument identiques dans leurs caractères cliniques, histologiques et histochimiques, qui ont été signalées chez des sujets non-diabétiques, et qui représentent environ 10 % des cas de N.L. publiés jusqu'ici (Goldberg, Jorgensen). Chez certains de ces malades, l'épreuve d'hyperglycémie au glucose peut extérioriser un diabète inapparent ; chez d'autres, le diabète peut apparaître quelques semaines, quelques mois, ou même quelques années après la première constatation de la lésion cutanée (5 ans, dans un cas de Boldt), d'où la nécessité de suivre rigoureusement, et pendant longtemps, de tels malades.

Cette longue précession de la lésion cutanée par rapport au diabète, doit faire accepter avec beaucoup de réserves certains cas de la littérature, étiquetés comme des *N.L. chez des non-diabétiques*, sur la foi d'une simple recherche de la glycosurie, ou d'un seul dosage de la glycémie, à jeun.

En particulier on pourrait se demander si l'observation de tels malades a été suffisamment prolongée, si les épreuves fonctionnelles (hyperglycémie provoquée) ont été assez souvent renouvelées, pour déceler l'apparition tardive d'un diabète latent.

Malgré ces réserves, on doit considérer comme certaine l'existence de quelques cas authentiques de *N.L. non-diabétiques* au cours desquels tout trouble du métabolisme des hydrates de carbone fait défaut (Belotte et Welton, Greenwood, Goldschmidt, Jorgensen).

Certes, dans plusieurs de ces observations, les dosages des lipides sanguins et tissulaires ont donné des résultats quelque peu inférieurs à ceux trouvés habituellement dans la N.L. des diabétiques, mais il s'agit là de critères différentiels inconstants et de faible valeur ; en réalité, *rien, sauf la coexistence ou l'absence du diabète, ne permet d'opposer la N.L. diabétique à la N. L. non-diabétique.*

Cependant, cette dissociation entre diabète et N.L. est, à notre avis, un argument sérieux en faveur d'un *trouble métabolique particulier à l'origine de cette dernière*, trouble du métabolisme lipidique, probablement indépendant, jusqu'à un certain point, du trouble du métabolisme hydrocarboné.

d) Signalons enfin que la N.L. a été signalée au cours de troubles du métabolisme des hydrates de carbone, qui n'ont aucun rapport avec le diabète pancréatique vrai ;

— dans une observation de Pilsbury : la glycémie à jeun était basse, la courbe d'hyperglycémie basse et aplatie du type *hyperinsulinique* (ou hypophysaire, d'après Belotte et Welton) ;

— dans une observation de Degos et Uhry : il s'agit d'un *diabète rénal*, avec glycémie normale, absence de glycosurie, mais apparition de glycosurie au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, par abaissement du seuil rénal du glucose.

En outre, il serait du plus grand intérêt d'établir dans quelle mesure la N.L. peut compliquer un diabète correctement traité. Si nos quatre cas concernaient des diabètes jusque-là méconnus et non traités, l'accident cutané ayant été révélateur du diabète, ou coïncidant avec sa découverte, on est frappé dans la statistique de P. White, de noter un grand nombre de diabétiques connus, et donc préalablement traités, faire, des années plus tard, la complication cutanée. A ce propos, il nous paraît intéressant de citer l'observation d'un malade de Marble, dont le diabète juvénile paraissait bien contrôlé par une dose quotidienne de 30 U. d'insuline ; en raison d'une hypercholestérolémie, on augmenta les hydrates de carbone du régime, et on porta la dose quotidienne d'insuline à 70 U., ce qui fut suivi, immédiatement, du retour du cholestérol à la normale,

mais, en même temps, de l'apparition d'une N.L. sur les deux jambes, 19 ans après l'installation du diabète.

Ces faits que nous reprendrons à propos de la physiopathogénie nous confirment dans notre hypothèse d'après laquelle le trouble du métabolisme des graisses responsable de la N.L. ne serait nullement contrôlé par l'insulinothérapie.

DESCRIPTION CLINIQUE

Nous serons brefs sur la description clinique de la N.L. et ne ferons qu'en rappeler sommairement les principaux types, ceux-ci ayant déjà fait l'objet d'études détaillées de divers dermatologistes en particulier du Professeur Degos.

La *lésion initiale* ou la *lésion élémentaire*, telle qu'elle a été décrite par Oppenheim et Urbach, est représentée par un *nodule arrondi*, de la dimension d'une lentille ou d'un petit pois, de 3 à 6 mm. de diamètre, de coloration jaune-rosé, rouge vif, ou bleutée. Ce nodule s'étend par sa périphérie, qui reste saillante et de coloration plus foncée, alors que son centre se déprime, prend une coloration jaune chamois, xanthochromique, parfois brunâtre, par surcharge pigmentaire.

L'extension centrifuge des lésions élémentaires ou leur confluence aboutit à la constitution d'éléments en forme de placards :

Dans certains cas, on note à leur centre une légère atrophie, avec aspect finement squameux, et amincissement de la peau ; d'autres fois, un aspect brillant, colloïdionné ou cireux. La partie centrale, et plus encore la périphérie, sont souvent traversées par des téléangiectasies, isolées ou confluentes, en véritable chevelu capillaire.

Ces lésions élémentaires ou leur groupement peuvent

prendre divers aspects évolutifs qui, selon l'analogie réalisée avec d'autres entités dermatologiques, constituent autant de types cliniques différents de N.L.

a) Tantôt, elle simule la *dermite sclérodermiiforme*, calquée sur un des types cliniques des dermo-hypodermes, d'après la classification de Gougerot et Blum. Le centre de la lésion, jaunâtre, ivoirin, est particulièrement infiltré, adhérent au plan profond, sans souplesse. D'aspect lisse, brillant, il rappelle, à s'y méprendre, une plaque de morphee, similitude que complète la présence d'un bord arrondi ou polycyclique, de teinte plus foncée, rose violacé, et seules, des nuances permettent de l'en distinguer. C'est cet aspect qu'on trouve chez notre malade de l'observation N° 1.

b) Tantôt, les nodules, sans dépression centrale, donnent, par leur confluence, l'aspect d'une *chéloïde* en bande ou arrondie, que rien ne différencie cliniquement d'une chéloïde spontanée ou post-traumatique. A ce type appartient l'élément de N.L. que présentait, à la main gauche, notre malade de l'observation N° IV.

c) Tantôt, dans la *forme syphiloïde*, des ulcérations multiples apparaissent, soit à la partie périphérique de la lésion élémentaire, soit à son centre, ulcérations torpides, atones, souvent couvertes de squames-croûtes adhérentes à bords festonnés, entourées de zones infiltrées, dépassant largement le placard formé par la confluence des lésions élémentaires.

Certaines ulcérations guérissent spontanément, ou après traitement, laissant une cicatrice déprimée et décolorée au centre, et pigmentée à la périphérie, le tout évoquant, à s'y méprendre, les lésions tuberculo-ulcéreuses de la syphilis tertiaire. Tel était l'aspect que réalisait au maximum notre malade de l'observation N° II.

d) Tantôt, enfin, les lésions élémentaires prennent une disposition arciforme, polycyclique, ou complètement arrondie, réalisant un *granulome annulaire*, de dimensions variables (de 15 à 30 mm. de diamètre). Les papulo-nodules juxtaposés comme des perles dans un collier, forment une margelle en plateau, légèrement surélevée par rapport à la peau saine environnante : dans les *formes typiques*, cete margellé est de coloration jaune rosé, ou même rouge vif, son versant extérieur est à pic, son versant intérieur tombe en pente douce vers le centre de la lésion ; ce centre est, le plus souvent, d'aspect normal, ou à peine infiltré. Dans les *formes atypiques*, la périphérie de la lésion est surtout faite de papulo-nodules de taille anormale, rouge sombre, mais le centre est largement infiltré, adhérent au plan profond, de coloration chamois, ou de la même teinte que le bourrelet périphérique.

C'est cet aspect de *granulome annulaire*, typique ou atypique que réalisaient nos malades des observations N° III et IV.

e) A titre exceptionnel, la N.L. peut prendre l'aspect d'un *placard parakératosique pseudo-verruqueux* (Degos), à bords nets et polycycliques, ou celui d'une *dermite ocre* (Lortat-Jacob et Audry), ou de la *capillarite purpurique* (Roederer, Woringer et Burgun). En réalité, dans ces deux dernières observations, il s'agissait d'une lipoïdose vérifiée histologiquement, mais survenant chez des sujets *non-diabétiques*.

ÉVOLUTION

Une fois installée, la N.L. a une tendance à la chronicité, et persiste, fixe ou s'étendant par sa périphérie, pendant des mois ou des années, surtout dans sa forme

syphiloïde. Des ulcérations peuvent venir compliquer les différentes formes morphologiques décrites, ulcérations rebelles aux thérapeutiques locales ou générales.

D'autres fois, les lésions peuvent régresser partiellement, soit spontanément, soit à la suite de traitements généraux et locaux variés. Cette régression peut se produire après une intervention locale minime, comme la simple biopsie, éventualité qui se rencontre surtout dans la forme simulant le granulome annulaire, et complète encore l'analogie entre cette forme de N.L. et le granulome annulaire vrai. Enfin, il n'est pas rare de noter, chez le même malade, et indépendamment des fluctuations de la glycémie, l'apparition successive, en deux ou plusieurs temps, de lésions de N.L. soit du même type, soit de types morphologiques variables, dans des territoires différents.

Lorsque les lésions évoluent vers la guérison, soit spontanément, soit sous l'influence des traitements variés, on constate un aspect cicatriciel : soit simple macule légèrement pigmentée, soit une plaque de sclérose plus ou moins indurée et profonde.

PRONOSTIC

Le pronostic de la N.L. est habituellement bénin. Elle ne semble nullement aggraver le diabète préexistant, tout au plus est-elle le témoin d'un trouble surajouté du métabolisme des lipides qui échappe au contrôle du diabète par le régime et l'insuline.

Lorsqu'elle se présente comme un accident révélateur du diabète, elle a la même signification, et doit faire rechercher les autres manifestations viscérales qui appartiendraient peut-être à la même série de faits : la rétinite, l'artériosclérose, l'hépatomégalie.

Au point de vue fonctionnel, ce n'est qu'à titre exceptionnel qu'elle peut être gênante par la douleur ou l'impotence, et uniquement dans la forme syphiloïde compliquée d'ulcérations.

Rappelons que les lésions peuvent disparaître spontanément, laissant une cicatrice atrophique, pigmentée, inesthétique.

TRAITEMENT

Le seul traitement du diabète par le régime et l'insuline, quoique formellement indiqué, n'améliore que peu ou pas la N.L. L'apparition tardive de telles lésions au cours de diabètes traités depuis de nombreuses années, est une preuve du caractère insuffisant et inefficace de cette thérapeutique.

Urbach signale les bons effets des *injections locales* (sous les plaques de N.L.) *d'insuline*, et Jorgensen ceux de l'*insuline-retard* par la même voie. Mais ces résultats sont inconstants, et l'on peut se demander s'ils ne doivent pas être attribués à une simple irritation locale.

Nanta et Bazex ont obtenu de bons résultats avec des *injections d'huile iodée*, et surtout avec les *extraits pancréatiques* ou le *pancréas frais* administré par la bouche (10 gr. par jour de poudre de pancréas, préparé dans le vide, et à la température de 0°; 20 jours par mois).

Enfin, Goldman et Owens ont traité avec succès un cas de N.L. du diabétique par la *lécithine*, et Burgess et Pritchard un cas de N.L. chez une diabétique par la *vitamine E* (ou *Tocophérol*).

Nous-mêmes croyons avoir été les premiers à traiter, avec des résultats très satisfaisants, deux cas par l'*hormone lipocaïc de Dragstedt*. Ce produit, de provenance étrangère (spécialisé en Italie sous le nom de « Lipones »

et au Brésil sous le nom de « Lipocaïco ») a été prescrit soit par la voie IM, (une ou deux ampoules par jour, chaque ampoule de 2 cc. correspondant à 8 gr. de pancréas frais dans une solution saline phéniquée), par séries de 10 à 20 injections ; soit par la voie buccale (4 à 6 comprimés par jour, un comprimé correspondant à 3 gr. de pancréas frais associé à 20 mg. de chlorhydrate de choline).

HISTOLOGIE

Les examens histologiques au moyen des colorations usuelles, mettent en évidence des lésions constantes mais dépourvues de spécificité ; elles ne permettent pas d'individualiser l'affection ni d'en faire le diagnostic.

Les modifications observées portent essentiellement sur la partie profonde du derme :

— Les lésions de l'épiderme sont banales et inconstantes : on peut y rencontrer de l'hyperkératose, de l'œdème intercellulaire et l'applatissage des papilles, de l'atrophie, etc...

La couche granuleuse est intacte.

— Le derme papillaire ou superficiel est en général respecté. On y a signalé des zones de dilatations vasculaires et des infiltrats péri-vasculaires.

— Ce sont les couches profondes sous-papillaires qui présentent les altérations dégénératives inflammatoires et vasculaires décrites par la plupart des auteurs. On y trouve des plages fortement acidophiles, presque dépourvues d'éléments cellulaires, qui caractérisent la nécrobiose du collagène :

Les fibres collagènes y sont homogénéisées et dégénérées plus que nécrosées. A ces endroits, les fibres élastiques ont disparu. A la périphérie de ces plages de nécro-

biose, on trouve des amas inflammatoires, plus ou moins discrets, composés, principalement, de types variés d'histiocytes, et occasionnellement, de leucocytes d'origine sanguine (lymphocytes et plasmocytes). Ces réactions cellulaires se groupent autour de petits vaisseaux dont la lumière est rétrécie, et dont l'intima est épaissie (endo- et périvascularite). Signalons aussi la présence possible de pigments d'hémosidérine (surtout dans les formes à type de dermite ocre ou de capillarité purpurique) et, à titre exceptionnel, de cellules géantes (à corps étrangers).

HISTOCHIMIE

La détection des lipides dans les tissus peut se faire par analyse chimique, par des méthodes de microtitration faites en tubes capillaires scellés (Schmidt-Nielsen, 1942), méthodes extrêmement délicates étant données les quantités minimales des corps recherchés, et non encore entrées dans la pratique, soit plus couramment par des méthodes colorimétriques, simples d'application et très nombreuses. Ces dernières ont été cependant depuis ces dernières années soumises à une révision et l'objet de critiques portant surtout sur la valeur qu'on peut attribuer à celles qui ont pour but de déceler le type chimique de lipide en cause. Nous examinerons la colorimétrie appliquée aux lipides au triple point de vue de la spécificité, de la sensibilité et de la valeur distinctive.

Spécificité et sensibilité.

La colorimétrie utilise principalement les colorants spécifiques des graisses dont le type est le Soudan III, définis par leur caractère de solubilité dans les lipides et dans leurs solvants. On sait qu'il ne s'agit pas de colo-

rants proprement dits entrant en réaction avec les fonctions chimiques des corps à examiner mais au contraire de corps caractérisés par une propriété physique parfaitement définie et qui peuvent être considérés comme entièrement spécifiques.

Par contre ces colorants classiques ont été reconnus peu sensibles et les méthodes récemment décrites offrent l'avantage d'une coloration plus prononcée et d'une affinité plus considérable pour les corps gras. Telles sont par exemple le procédé de Kay et Whitehead au Soudan IV, celui de Jackson à Soudan III au phénol acétique, de Telford Govan au Soudan en milieu aqueux, procédés que cite David Glik.

Nous décrirons le procédé de *Kay et Whitehead au Soudan IV*.

Colorant : (valable 4 heures) préparé par addition lente en agitant, de 7 volumes de solution standard (solution saturée obtenue en faisant bouillir deux grammes de colorant dans un litre d'alcool absolu) à 9 volumes d'alcool à 45°. Filtrer après un repos d'une heure.

1) les coupes fixées sont placées dans l'alcool à 50% pendant cinq minutes, dans le colorant pendant trente minutes en retournant la coupe après 15 minutes, ensuite dans l'alcool à 50% pendant quelques secondes et enfin dans l'eau distillée pendant quelques minutes,

2) laver à l'eau du robinet alcaline quelques minutes,

3) monter à la glycérine, les lipides apparaissent rouges, cette couleur durant quelques mois.

Signalons encore que la mise en évidence des graisses peut se faire par fluorescence, à l'aide des fluorochromes ainsi que l'a montré Popper en 1941.

Ainsi appliquées, ces diverses méthodes en cas de N.L. permettent de détecter des lipides anormaux sous forme

de gouttelettes de tailles inégales, situées dans les plages nécrotiques, très rarement dans les chromatophores, dans d'exceptionnelles cellules écumeuses, dans le tissu conjonctif apparemment sain où elles sont interfibrillaires, ainsi que le note Urbach.

Notons que l'histochimie ne permet pas d'explorer une partie des lipides des tissus nommés pour cette raison lipides masqués ou constitutifs, soit que sa dispersion ne lui permet pas de prendre les colorants, ou qu'elle soit protégée par les liaisons protidolipidiques.

Valeur distinctive de la colorimétrie.

L'opinion classique prétend tirer des renseignements sur le type chimique en cause en confrontant les teintes obtenues d'une part par les colorants spécifiques des graisses, d'autre part, par un certain nombre de réactions dites spécifiques de telle ou telle catégorie de lipides et qui utilisent des propriétés tinctoriales vraies. Ces dernières ne doivent pas être utilisées sans le contrôle d'une réaction spécifique.

Les résultats obtenus ont été critiqués par de nombreux auteurs. C'est ainsi que les couleurs données par le Soudan III qui colorait selon certains les glycérides en rouge vif, les cholestérides en rouge orangé, et très faiblement les lipines, est plus fonction de l'état physique des graisses que de leur nature chimique et sont identiques pour tous les lipides placés dans les mêmes conditions de fusion.

Chacune des réactions distinctives décrites a pu être critiquée dans son mécanisme et par conséquent dans les résultats qu'on peut en espérer. Après les avoir étudiées in vitro, Kaufmann et Lehmann ont pu en montrer la précarité. C'est qu'un résultat obtenu avec un corps pur ne conserve pas sa valeur pour un mélange de lipides

tels que sont constitués les dyslipoidoses et ajoutons que dans les tissus, les constituants non lipidiques contribuent à modifier les réactions.

Toutefois, il existe, selon les auteurs des réactions propres au cholestérol, ce sont :

— la réaction de Liebermann-Burchart adaptée à l'usage histologique,

— le test de Windaus à la digitonine,

— et une réaction utilisant la propriété du cholestérol de donner des sphérocristaux.

Réaction de Liebermann-Burchart.

Réactifs — alun de fer à 2,5 % et mélange d'acide acétique glacial et d'acide sulfurique concentré :

1) placer les sections fixées dans l'alun trois jours à 37°

2) rincer à l'eau distillée, monter et éponger avec du papier filtré ;

3) ajouter quelques gouttes de mixture acide et couvrir ; le cholestérol ou ses esters sont décelés par une couleur bleu-vert atteignant un maximum d'intensité en quelques minutes et subissant en trente secondes une décoloration brunâtre.

La réaction à la digitonine.

Une solution alcoolique de digitonine forme avec le cholestérol seul et non avec ses esters un complexe cristallisé qu'il est possible d'observer directement ou à l'aide du microscope polarisant. Selon Kay et Whitehead, cette réaction réclamerait un complément d'étude.

Phénomène de la croix de polarisation.

Le cholestérol et ses esters ont la propriété de donner des sphérocristaux, c'est-à-dire des gouttelettes encore à l'état liquide qui placées en lumière polarisée, montrent

une croix noire inscrite sur un fond lumineux. Ce phénomène a lieu à une température située entre le point de fusion et le point d'éclairement qui est en général celle du laboratoire. Malgré cela cette recherche peut être laborieuse. De plus, de l'avis de Lison, un tel phénomène ne serait pas propre au cholestérol et à ses dérivés et pourrait être également le fait des lipines.

PATHOGÉNIE

Facteurs locaux.

Traumatisme.

L'origine de la nécrobiose lipoïdique dont le caractère circonscrit et paucilésionnel est le plus souvent frappant, a été recherchée tout d'abord dans des facteurs locaux. Parmi ceux-ci, le traumatisme mérite d'être retenu en raison du siège de la lésion en des points exposés et de la fréquence de son existence dans l'anamnèse, mais il ne peut rendre compte du tout de la maladie, ni de sa morphologie, ni de son évolution si spéciales, ni de sa répartition bilatérale et symétrique. Il sera donc mis au rang des facteurs favorisants.

Artérite.

Oppenheim, devant l'atteinte du tissu interstitiel, classait la N.L. dans le cadre des affections dégénératives du collagène. Il la rapprochait d'autres entités de ce groupe telles que celles décrites par Kreibish chez les marins et qui frappent les régions cutanées exposées, ou encore que la *cutis rhomboïdalis nuquae*, et n'ayant retrouvé histologiquement aucun produit de dégradation connu à l'époque, tel que amyloïde, colloïde, hyaline ou mucine, la présentait comme une variété nouvelle de dégénérescence du collagène : la dégénérescence lipoïdique.

Cette conception en quelque sorte externe a été d'emblée combattue par Urbach qui mettait l'accent sur l'atteinte histologique des vaisseaux. Selon cet auteur, une vascularite toxique serait la première lésion en date et amènerait une nécrose tissulaire par insuffisance d'irrigation suivie elle-même d'imbibition de corps gras. Il s'agirait en somme d'un phénomène de gangrène infra-clinique qui ne serait pas pour surprendre chez le diabétique et qui, par la lenteur de son évolution, permettrait le dépôt de substances venues du sang, si fréquent dans les tissus de nécrose et bien connu pour le calcium, le fer et le cholestérol. L'hyperlipémie, si fréquente chez le diabétique, rendrait facilement compte de la fixation élective des graisses.

Le caractère épiphénoménique des corps gras paraît probable à Urbach devant le mélange des lipides au siège des lésions et devant leurs taux sanguins variables chez les sujets qui en sont porteurs, ces traits excluant, selon l'auteur, une lipéidose systématisée.

L'opinion d'Urbach a reçu l'accord de maint autre observateur, a été appuyée en particulier par les travaux histologiques de Baibi et les recherches histologiques et cliniques de Michelson et Laymon. Le premier a montré que les altérations tissulaires des coupes reproduisaient celles de l'oblitération vasculaire avec ses pycnoses nucléaires et ses effacements cellulaires centrés sur des vaisseaux dont les lumières étaient diminuées. D'autre part, la disposition des corps gras en gouttelettes toujours extracellulaires sauf dans quelques histiocytes d'ailleurs nullement dégénérés et leur situation non intra- mais interfibrillaire suggérant une origine exogène au tissu.

Laymon et Michelson, en 1934, dans un service de diabétiques, se sont appliqués à suivre le devenir des atteintes traumatiques chaque fois qu'il s'en présentait

et ont pu voir l'évolution de telles lésions se faire tantôt vers la restitution *ad integrum* tantôt vers la gangrène et enfin dans quelques cas vers la constitution d'une nécrobiose lipoïdique qui apparaissait donc comme une forme dégradée de la seconde éventualité. Ces auteurs ont également établi par des biopsies faites à distance de plaques de gangrènes diabétiques, mais aussi de plaques de gangrènes d'autre nature, que ces images pathologiques périphériques et dégradées reproduisaient l'aspect de la nécrobiose lipoïdique avec cette restriction que les lésions non diabétiques étaient pauvres en lipides.

Selon ces travaux, la N.L. est subordonnée à une vascularite supposée toxique. On sait la fréquence dans le diabète de l'atteinte vasculaire intéressant surtout les petits vaisseaux où elle est mise au premier rang des complications depuis que l'introduction de l'insuline a réduit la place qu'y tenait l'acido-cétose. Cette vascularite dans ses rapports avec le diabète rentre dans le cadre d'un vieux problème, mais sa survenue en dehors du diabète ou mieux comme épisode prédiabétique est de nature à faire envisager la question sous un jour nouveau. Des conceptions modernes rapprochent les troubles lipidiques et les troubles vasculaires du diabète. Ainsi Joslin dans une statistique faite de 1935 à 1939 chez tous les diabétiques hyperlipémiques a noté la coexistence de complications graves, soit lipidiques soit vasculaires. La vascularite n'apparaît plus que comme un relai dans la physiopathogénie de l'affection et la nécrobiose lipoïdique, qu'elle soit envisagée comme une dyslipoïdose primitive ou comme une dyslipoïdose secondaire à une atteinte vasculaire trouve son origine dans un trouble métabolique qu'il convient de rechercher.

Facteurs généraux

Trouble des hydrates de carbone.

Le trouble des hydrates de carbone ne paraît pas directement à l'origine de la N.L. En effet, les statistiques ne montrent pas de parallélisme entre la sévérité du diabète et l'atteinte cutanée. Si certains auteurs comme Hildebrand ont classé les diabètes des porteurs de cette complication dans les types sévères et moyennement sévères, d'autres ont pu faire des constatations inverses et l'on peut conclure avec Hitch que la N.L. ne semble dépendre ni de la sévérité du diabète, ni du taux de la glycémie. Bien mieux, le contrôle du diabète par l'insuline et le régime ne semble avoir d'action ni dans la prévention, ni dans la cure de l'affection. Les statistiques montrent un fort pourcentage de cas où la complication cutanée survient chez des malades correctement traités et suivis depuis longtemps. Nos propres cas viennent à l'appui de l'opinion générale de l'insuffisance du contrôle du diabète pour la guérison de la N.L. Bien mieux, l'insuline a même pu être incriminée comme facteur déterminant de l'affection pour être écartée d'ailleurs à la suite d'une meilleure observation des lésions produites au siège des injections. Il s'agissait de lipodystrophie insulinaire.

Enfin, il existe des cas se présentant en dehors du diabète, et si dans certains d'entre eux il est possible, par des épreuves d'hyperglycémie provoquée de déceler une légère perturbation des hydrates de carbone, dans d'autre cas toute anomalie fait défaut.

Trouble des lipides.

S'il est permis de ne pas rechercher la cause prochaine de la N.L. dans le métabolisme des glucides, il devient

intéressant d'interroger d'autres viciations métaboliques et de les rechercher chez le diabétique. On sait depuis Bloor à qui on doit une des premières statistiques sur la question, la fréquence de l'hyperlipémie diabétique. Voici les taux moyens de la lipémie des sujets non traités et sans dénutrition donnés en regard des taux de sujets normaux :

acides gras	5,20	1 l. :	3,70
lécithine	3,60	:	3.
cholestérol	2,90	:	1,80

Tels sont les chiffres relevés avant l'ère insuliniennne. Il est capital de rechercher ces mêmes troubles chez le malade traité et de savoir si ce trouble est autonome par rapport à celui des glucides comme semble indépendante de l'insuline la N.L.

Alors que Joslin et à sa suite beaucoup de diabétologues affirme que l'hyperlipidémie est entièrement réductible, par des doses correctes d'insuline et surtout grâce à l'emploi de l'insuline protamine zinc, beaucoup d'autres auteurs, Bruges et Rosenthal par exemple, sont d'un avis contraire. Il ne semble pas douteux que les statistiques faites depuis l'ère insuliniennne indiquent chez le diabétique des chiffres de cholestérol inférieurs à ceux qui précédaient l'introduction de l'insuline dans la thérapeutique.

Bloor et Gray	1917	Cholestérol	taux moyen	3,85
Gray	1924	—	—	2,90
Hunt et White	1930	—	—	2,11

Cependant, en dehors de l'hyperlipémie insulino-prive, existent un certain nombre de cas où le trouble des lipides échappe au traitement et Mirouze dans *Le foie diabétique, aspects hormonaux*, évalue jusqu'à 37% les cas qui sous ce rapport ne répondent pas à l'insuline.

Sans doute y a-t-il là deux séries de faits. Sur ce point

l'expérimentation est venue apporter des lumières nouvelles.

Les troubles des lipides ont pu être étudiés chez l'animal rendu diabétique par pancréatectomie.

L'autopsie d'un chien privé de pancréas et mort en acidose révèle l'existence d'une stéatose hépatique précoce décrite en premier par Valdiguié et par Dragstedt. Une telle stéatose s'accompagnait durant la vie du sujet d'une hyperlipémie de transport (comparable à celle qui se produit dans le jeûne ou chaque fois qu'existe une impossibilité pour l'organisme d'utiliser ses hydrates de carbone). Cette complication est évitée par l'usage de l'insuline qui de plus permet la survie de l'animal.

Fisher en 1924, puis, Allan, Bowie, Mac Leod et Robinson, par l'observation de tels animaux maintenus en survie par l'insuline, décrivirent l'existence d'une stéatose tardive qui s'oppose à la stéatose précoce par chacun de ses traits, dont le plus caractéristique était d'être prévenue ou réduite par l'ingestion quotidienne de pancréas frais (Mac Leod).

Ce syndrome expérimental réclame pour apparaître un délai variable qui est en moyenne de 3 à 4 semaines. Il épargne un fort petit nombre d'animaux assez pour ne pas entraîner leur exitus. Il a une formule humorale propre consistant en hypolipémie portant principalement sur les phosphatides et il est constamment décelable, outre par l'augmentation du volume du foie et le mauvais état général de l'animal, par le trouble des épreuves fonctionnelles hépatiques. De plus, il s'accompagne d'une sensibilité croissante à l'insuline et amène l'animal à succomber aux accidents d'hypoglycémie. Un tel ensemble l'oppose nettement à la stéatose précoce insulino-prive.

Une publication de Dragsted signale chez les animaux à qui une administration intermittente et insuffisante de pancréas frais a permis au syndrome une plus longue évolution l'apparition de lésions d'artériosclérose.

Les recherches ultérieures se sont appliquées à préciser quelle était la nature du produit antistéatosique contenu dans le pancréas frais dont l'ingestion prévient le syndrome expérimental, et ont mis en vedette deux séries de produits ; d'une part, des extraits supposés hormonaux comme celui de Dragsted, d'autre part, des substances dites lipotropiques dont le type est la choline (Best).

L'activité, soit du pancréas frais, soit des produits susmentionnés, sur les troubles des graisses chez le diabétique en clinique humaine, est attestée par de nombreux travaux.

Parmi ces publications, nombreuses sont celles de stéatoses hépatiques, de diabétiques traitées avec succès. Citons celle de Grayzel et Radwin utilisant le lipocaïc, également employé dans quatre cas par Dragsted, et par Rosenberg dans un cas unique mais particulièrement concluant car il a fait l'objet de deux biopsies avant et après l'institution de la thérapeutique. Citons encore le succès obtenu par Caroli et Etève sur un cas semblable avec la vagotonine que Santenoise identifie au lipocaïc.

On doit à Bazex la publication d'un cas d'amélioration de xanthomatose par les extraits pancréatiques et à Peani et Festa celle de retour à la normale de la lipémie de diabétiques après ingestion de pancréas frais accompagné d'une élévation de glycémie, très évocatrice des caractères du syndrome expérimental. Enfin nous-mêmes avons tenté l'emploi du lipocaïc et de la choline chez nos malades porteurs de dyslipoidoses d'Oppenheim-Urbach et avons obtenu des résultats assez encourageants.

Le Lipocaïc.

En 1936, Dragsted découvrit un extrait pancréatique très actif non seulement dans la prévention mais encore dans la cure du syndrome de Fisher et qu'il nomma

Lipocaïc. Il s'agissait selon son promoteur d'une seconde hormone langerhansienne présidant au métabolisme des lipides, seconde hormone dont l'existence est suggérée par la pluralité des types cellulaires du pancréas endocrine.

Le lipocaïc est obtenu par évaporation de l'extrait de pancréas réalisé par macération dans de l'alcool à 95 %, le résidu étant lui-même débarrassé des corps gras qu'il pourrait contenir par l'action de l'éther sulfurique. A 100 gr. de pancréas frais correspond 1 à 1,50 gr. de produit, dose utile pour un animal d'une quinzaine de kg.

La nature hormonale du produit se déduit des faits suivants selon Dragstedt.

Le produit ne peut pas provenir du pancréas exocrine car il n'a pas d'action enzymatique. Comme contre-épreuve l'administration de suc pancréatique d'après les expériences de l'auteur ne prévient pas la stéatose hépatique.

Le lipocaïc ne peut non plus être assimilé aux facteurs lipotropes qui existent dans la glande fraîche, mais qui se concentrent dans la fraction traitée par les solvants des graisses éliminée dans la préparation du produit. D'autre part, l'ingestion des organes riches en lipotropes (cerveau, foie) ne prévient pas non plus l'apparition du syndrome expérimental.

Enfin le lipocaïc est actif à des doses bien inférieures à celles exigées des lipotropes.

La nature hormonale du lipocaïc a fait par la suite l'objet de nombreuses critiques. Avant même qu'il ne soit mis au rang des facteurs antistéatosiques, avait été découverte l'existence dans les aliments, de substances que Best devait appeler lipotropes et qui plaçaient les troubles lipidiques pancréatoprives dans les carences nutritives par insuffisance digestive très plausible dans le syndrome de Fischer. Le mode d'action des lipotropes ayant pu être élucidé, cette dernière conception a eu tendance à prévaloir.

Les lipotropes.

Le premier des corps à activité lipotropique fut découvert par Hersley et Soskin : ce fut la lécithine dont Best devait montrer que l'élément actif était la choline qu'elle renferme.

Alors que les réserves de corps gras dans l'organisme se trouvent sous forme de triglycérides, l'étude de la composition lipidique du plasma le montre très pauvre en ces corps et par contre riches en cholestérol en esters du cholestérol et en phosphatides. Ces composés apparaissent donc comme les formes de transport des acides gras dans l'organisme. Or 95 % des phosphatides du sang ainsi que l'ont montré Chaikoff, Entenman et Montgomery sont formés de lécithines renfermant de la choline (outre des acides gras, de l'acide phosphorique et du glycérol). C'était établir le caractère indispensable de la choline dans le transport des acides gras.

L'expérience de Fishler a établi de façon indiscutable la synthèse exclusivement hépatique des lécithines en établissant l'absence de formation de phospholipides chez l'animal hépatectomisé. Ce fait étant établi, il était permis de penser que la mobilisation et le départ des graisses du foie se fait sous forme de phosphatides et qu'une carence en un de ses constituants : la choline, produirait une stéatose hépatique. Il a en effet pu être démontré à l'aide de produits marqués que la choline alimentaire se retrouve dans les lécithines sanguines (par Welch ayant utilisé l'arsénocholine, par Mac Arthur et Lucas ayant utilisé la triéthylcholine, par Stetten avec l'azote lourd).

De plus l'ingestion de choline comme l'ont démontré Perlman et Chaikoff, accélère la vitesse de synthèse ou turn-over de la lécithine.

Si le rôle de la choline était élucidé, la liste assez longue des produits ayant également une activité lipotropique

mais de constitution chimique différente devenait déconcertante, produits tels que la méthionine découverte par Tucker et Ekstein, la bétaine (Perlmann et Chaikoff) la cystine et la cystéine (Perlmann, Stillmann et Chaikoff). Du Vigneaud en décrivant le phénomène de transméthylation a pu rendre compte de leur action. Cet auteur a montré que les corps à activité lipotropique contenaient un groupe méthyl labile qui par passage à un accepteur : l'éthanolamine reconstituait la choline.

Restait à expliquer le rôle du pancréas dont l'absence était déterminante dans l'apparition de la stéatose tardive. Ce dernier ne pouvait se comprendre que par une action digestive du suc capable de rendre la choline ou ses précurseurs assimilables. En effet, il fut démontré par Aubertin et ses collaborateurs, confirmé par Ralli et les siens que la ligature des canaux excréteurs de la glande avait la même action pathogène que son ablation. Des enzymes protéolytiques capables de libérer la choline de ses liaisons ont pu être obtenus à l'état cristallisé par Palmer et Chaikoff et il fut montré par Chaikoff, Entenmann et Montgomery que la caséine non hydrolysée bien que contenant de la choline n'était pas lipotropique au contraire de la caséine hydrolysée.

Rapport du lipocaïc et des lipotropes.

Bien des faits sur lesquels s'appuyait Dragsted pour affirmer la nature hormonale du lipocaïc à la lumière de ces expériences ne paraissent plus valables et bien des auteurs ont essayé de ramener ce dernier à prendre place dans le mécanisme connu de la lipotropie. Cependant le lipocaïc n'a aucune activité enzymatique. Sa contenance en choline ou en précurseurs de choline a été l'objet d'examen répétés mais en aucun cas les quantités rencontrées ne peuvent rendre compte de son activité d'autant moins que celle-ci apparaît bien supérieure

aux autres corps sinon dans la prévention de la stéatose du moins dans sa réduction lorsqu'elle est installée.

Depuis, Entenman, par fractionnement des extraits pancréatiques a pu obtenir des fractions absolument exemptes de choline et possédant une action lipotrope pour des doses encore plus réduites que celles données par Dragstedt pour minimas.

Dans une revue générale de la question datant de 1948, Chaikoff déclare que l'argument décisif de la nature hormonale du lipocaïc serait fourni par son activité par voie parentérale mais bien que ce dernier point ait été l'objet d'une publication faite par Dragstedt, il n'a pas reçu confirmation et demeure douteux.

La lipotropie en clinique humaine.

Si les troubles lipidiques du diabétique trouveraient une explication aisée dans le déficit d'une seconde hormone langerhansienne, ils sont loin d'entrer aussi facilement dans le cadre de la lipotropie. Un régime sans choline et une suppression du pancréas exocrine sont des conditions qui restent du domaine de l'expérimentation et que la clinique ne reproduit qu'exceptionnellement. On ne retrouve pas la plupart du temps, le parallélisme du syndrome expérimental et de la pathologie humaine ni dans les circonstances d'apparition, ni dans la symptomatologie. C'est ainsi l'hypolipidémie trouvée chez l'animal n'existe pas en clinique. Il est vrai que le régime qui est celui du chien au cours de l'expérience introduit des circonstances particulières. Les troubles lipidiques du diabétique ont fait l'objet d'hypothèses variées pouvant expliquer leur constitution.

1. — Imperméabilité des conduits excréteurs de la glande exocrine.

Elle est rare au cours du diabète ainsi que le note Best.

Il est intéressant de savoir si une telle lésion s'accompagne en clinique humaine de stéatose hépatique. Une revue de la question fut faite par Caroli et Etève qui signalent l'existence fréquente de la stéatose dans les lithiases du canal de *Virsung*, dans les pancréatites calcifiantes, dans les pancréatites sclérokystiques dont un cas, celui de Browne et Thomas, a bénéficié d'un traitement au lipocaïc. Par contre, Brunschwig déclare n'avoir jamais observé une telle complication après ses cas de duodéno-pancréatectomie.

2. — *Existence de facteurs antilipotropes.*

Tous les facteurs qui activent la croissance (tels que les sels minéraux) peuvent engendrer une stéatose hépatique et agissent comme antilipotropes chez le jeune. Parmi les acides aminés essentiels utilisés pour la croissance se trouve la méthionine qui lorsque son apport alimentaire est insuffisant est utilisée de préférence à la constitution des tissus et est ainsi amenée à délaissier son rôle lipotropique, selon l'hypothèse de Treadwell. Un tel mécanisme peut être envisagé que chez le jeune.

3. — *Atteinte hépatique.*

Le foie étant le siège de la synthèse des phosphatides, pourrait par son atteinte, quelqu'en soit la nature, se montrer insuffisant dans sa tâche, entraînant ainsi avec un autre point de départ la reproduction du syndrome expérimental. Cette hypothèse est suggérée par les travaux de Bastinie et de ses collaborateurs qui ont obtenu des améliorations du diabète notamment par l'emploi de lipotropes, ce qui tendrait à faire du foie une plaque tournante et à mettre l'accent sur l'interaction de ses différentes fonctions. A l'appui de cette conception, viennent les succès obtenus par l'administration de facteurs lipotropes, dans certaines hépatites graisseuses de nature très dissemblables, toxiques par exemple.

Les lipotropes agiraient donc comme protecteurs du foie en dehors d'une carence précise et la porte resterait ouverte à d'autres pathogénies pour rendre compte de la stéatose hépatique et des troubles lipidiques du diabète (atteinte hypophysaire par exemple).

CONCLUSIONS

A. — La nécrobiose lipoïdique est une affection rare qui est venue s'ajouter à la liste des complications cutanées du diabète et qui tire son intérêt des traits suivants :

a) Constituant dans certains cas un *épisode prédiabétique* qui précède souvent de loin l'installation d'un diabète cliniquement évident, elle commande de mettre en œuvre tous les examens de laboratoire capables de déceler le plus léger trouble du métabolisme des hydrates de carbone et de garder sous une longue surveillance les malades qui sont porteurs de cette dermatose.

La nécrobiose lipoïdique, *affection bénigne en elle-même* et sans parallélisme avec la gravité du diabète qu'elle accompagne, si elle ne comporte pas de signification pronostique, a par contre un rôle dans le dépistage de cette maladie de la nutrition.

b) La nécrobiose lipoïdique comporte cliniquement une lésion élémentaire dermique nodulaire rosée xanthochromique. Si le groupement des lésions élémentaires réalise le plus souvent une plaque centrale atrophique entourée d'un bourrelet par coalescence des nodules, ce qui donne à la lésion un aspect assez évocateur, il peut se faire suivant d'autres types morbides rappelant selon les cas une dermite sclérodermiforme, chéloïdienne ou syphiloïde. Un des types peut-être les plus fréquents est celui qui simule le granulome annulaire cliniquement typique ou atypique. Enfin on décrit de l'affection des aspects qui ont l'apparence d'une dermite ocre ou d'un

placard de capillarites, ces derniers principalement chez les non diabétiques. Devant la difficulté fréquente de retrouver la lésion élémentaire, l'absence de traits cliniques entièrement spécifiques et le polymorphisme dermatologique, il n'est possible de poser un diagnostic de certitude que par l'*examen histologique*.

c) La nécrobiose lipoidique est constituée histologiquement par des dépôts lipidiques extracellulaires dont la mise en évidence ne peut se faire que par des méthodes de fixation et de coloration spéciales. En effet, les méthodes usuelles utilisent des solvants des corps gras qui font disparaître des coupes l'élément caractéristique. On s'adresse donc à la congélation suivie de l'application de réactifs spécifiques des graisses. La présence de corps gras dans les lésions rapproche cette maladie des troubles lipidiques si fréquents chez les diabétiques et pose les mêmes problèmes tant pathogéniques que thérapeutiques.

B. — Les troubles lipidiques du diabétique qui président à la nécrobiose lipoidique sont-ils la conséquence directe de la carence en insuline ou constituent-ils un syndrome indépendant ?

L'étude expérimentale des troubles provoqués par la pancréatectomie chez l'animal révèlent en effet l'existence, outre des perturbations lipidiques réductibles par administration d'insuline, d'un ensemble de dérèglements des corps gras, réclamant une tout autre thérapeutique et que certains rattachent à une carence alimentaire (facteurs lipotropes) tandis que d'autres auteurs les subordonnent à l'absence d'une seconde hormone pancréatique spécifique (lipocaïc).

L'application à la clinique humaine des troubles décrits dans l'étude expérimentale soulèvent d'importantes objections et l'existence d'une seconde hormone langerhansienne reste encore douteuse, cependant les

diverses thérapeutiques qui ont été opposées à la nécrobiose lipoïdique amènent à conclure par leurs résultats positifs ou négatifs à l'indépendance relative de l'affection par rapport à l'insuline et à envisager son rattachement à un syndrome lipidique non insulino-prive.

Vu :	Vu :
<i>Le Doyen :</i>	<i>Le Président :</i>
Léon BINET.	Robert DEGOS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLAN (F. W.), BOWIE (D.J.), MACLEOD (J.J.R.) et ROBINSON (W.L.). — « Behaviour of depancreatized dogs kept alive with insulin », *Brit. J. exp. path.*, **5**, 75-83, 1924.
- BASTINIE (P.), KOWALEWSKI (K.) et RUTMAN (S.). — « Contribution à l'étude des tests hépatiques au cours du diabète et de la valeur antidiabétique des facteurs lipotropes », *Acta gastro-enterol belgica*, **7**, 369-385, août-septembre, 1948.
- BAZEX (A.). — « Cas de xanthomatose améliorée par les extraits pancréatiques », *Soc. franç. Derm. et Syph.*, 8 juillet 1948, p. 279.
- BECKER (S. W.). — « N.L.D. case without diabetes », *Arch. of Derm. and. Syph.*, **36**, 283, 1937.
- BENSLEY (S.H.) et WOERNER (C.A.). — « Effects of continuous intravenous injection of extract of alpha-cells of guinea pigs on intact guinea pigs », *Anat. Rec.*, **72**, 413-33, décembre 1938.
- BERNSTEIN (J.C.). — « Necrobiosis lipoidica diabetorum, comparison with granuloma annulare », *Arch. of Derm. and Syph.*, **36**, 283, 1937.
- BEST (C.H.). — « Diabetes and insulin ant the lipotrophic factors », *The Beaumont Lectures* (Springfield Illinois, U.S.A.), 1948.
- BEST (C.H.). — « Lipotrophic factors », *Acta Med. Scand.*, **131**, 503, 1948.
- BOLGERT (M.) et LAFOURCADE (L.). — « Granulomes annulaires multiples chez un diabétique ignoré », *Soc. franç. Derm. et Syph.*, 16 juin 1949, p. 280.
- BOULIN (R.), DEGOS (R.), UHRY (P.) et DUCAS (P.). — *Bull. et Méd. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 8 juillet 1949, p. 900.

- BROWNE (F.N.), THOMAS (W). — « Fatty hepatomegaly with pancreatic fibrosis controled by lipocaic », **12**, 250-252, july 1945.
- BURGESS (J.F.) et PRITCHARD (J.E.). — « Noduloulcerative granuloma (with histologic picture of N.L.D.), of legs-treatment by tocopherols », *Arch. of Derm. and Syph.*, **57**, 605-614, 1948.
- CAMPANA (C.) et GUALENDI (G.). — « Indicazioni terapeutiche del lipocaico », *Clinica nuova*, **1**, 90-100, 1945.
- CANEPA (J.F.), TANTURI (C.A.) et BANFI (R.). — « Studio experimental sobre lipocaico », *Dia Med.*, **20**, 892, 1948.
- CAROLI (J.) et ETEVE (J.). — « Première observation clinique concernant l'action de la vagotonine dans un cas d'hépatomégalie graisseuse d'origine pancréatique », *Sem. Hôp.*, **26**, 850, mars 1948.
- CHAIKOFF (I.L.) et ENTENMAN (C.). — « Présent status of antifatty liver factor of the pancreas », *Advances Enzymol*, **8**, 171-202, 1948.
- CURTISE (A.C.) et BERGER (J.P.). — « Effect of feeding a lipotropic substance to patients with xanthelasma », *Arch. of Derm. and Syph.*, **52**, 252, 1945.
- DEGOS (R.) et LORTAT JACOB (E.). — « Necrobiose lipoidique des diabétiques à type de dermite atrophique sclérodermiforme », *Bull. Soc. franç. de Derm. et Syph.*, 10 juin 1948, p. 215.
- DEGOS (R.) et DELORT (J.). — « Necrobiose lipoidique à type granulome annulaire », *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 10 février 1949, p. 41.
- DEGOS (R.), UHRY (P.), LORTAT JACOB (E.) et DELORT (J.). — « Six cas de nécrobioses lipoidiques des diabétiques à type Oppenheim-Urbach », *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 10 mars 1949, p. 116.
- DEGOS (R.). — « Dyslipoidoses cutanées du type Oppenheim-Urbach », *Sem. Hôp.*, 6 juillet 1949, n° 50.
- DRAGSTEDT (L.R.), VAN PROHASKA (J.) et HARMS (H.P.). — « Observation on substance in pancreas (fat metabolizing hormone) which permits survival and prevents liver changes in depancreatized dogs », *Am. J. Phys.*, **117**, 175-181, 1936.

- DRAGSTEDT (L.R.), GOODPASTURE (W.C.), VERMEULEN (C.W.) et CLARK (D.E). — « Arteriosclerosis in depancreatized dogs », *Am. J. Phys.*, **129**, 479, 1939.
- DRAGSTEDT (L.R.). — « Present status of lipocaic », *J.A.M.A.*, **114**, 29-32, 1940.
- DRAGSTEDT (L.R.), ALLEN (J.G.), JULIAN (O.C.) et STINGER (D.). — « Lipocaic and ketonemia in pancreatic diabetes », *Am. J. Phys.*, **135**, 133-136, 1941.
- DRAGSTEDT (L.R.). — « Role on pancreas in arteriosclerosis », *Biol. Symposia*, **11**, 118-132, 1945.
- EILERT (M.L.) et DRAGSTEDT (L.R.). — « Lipotropic action of lipocaic-study of effect of oral and parenteral lipocaic and oral inositol on dietary fatty liver of white rat », *Am. J. Phys.*, **147**, 346-351, 1946.
- ELSTAD (D.). — « Necrobiosis lipoidica diabetorum », *Acta Med. Scand.*, **125**, 256-62, 1946.
- FAVARGER (P.). — « La résorption et le transport des acides gras », *Actualités biochimiques* (Florkin), 1947.
- FIESSINGER (N.), ALBEAUX-FERNET (M.) et LOEPER (J.). — « Dyslipidose cutanée et ictère », *Bull et mem. Soc. Méd., Hôp.*, Paris, pp. 64-66, 18 février 1946.
- FISHER (N.F.). — « Attempts to maintain the life of totally pancreatectomized dogs indefinitely by insulin » *Am. J. Phys.*, **67**, 634-643, 1924.
- FREUDENTHAL (W.). — « Mucin in granuloma annulare », *Brit J. of Derm. and. Syph.*, **57**, octobre 1945.
- GOUGEROT (H.), GRUPPER (C.), CHAPUIS (J.L.). — « N.L.D. traitement par le lipocaic », *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 10 mars 1949, p. 125.
- GOLDMAN (L.) et OWENS (L.B.). — « N.L.D. with increased sugar tolerance », *Ohio State Med. J.*, **43**, 939, 1947.
- GRAYSEL (H.C.) et RADWIN (L.S.). — « Hepatomegaly in juvenile diabetes mellitus treated with pancreatic extracts », *Am. J. Dis. Child*, **56**, juillet 1938.
- HEDON (E). — « La survie d'un chien totalement dépancréatisé traité par l'insuline », *Compt. rend. Soc. de Biol.*, Paris, **90**, 920, 1924.

- HILDEBRAND (A.G.), MONTGOMERY (H) et RYNEARSON. — « N.L.D. », *Arch. of. Int. Med.*, **66**, 851-878, 1940.
- JAMIESON (R.). — « N.L.D. case without diabetes », *Arch. of Derm. and Syph.*, **36**, 912, 1937.
- JORGENSEN (O.), KAALUND. — « Necrobiosis lipoïdica diabetorum », *Acta Dermat. Veneral*, **28**, 214, 1948.
- LORTAT JACOB (E.) et AUDRY. — « N.L.D. à type de dermite ocre », *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 9 décembre 1948, p. 404.
- LORTAT JACOB (E.). — « Dermite atrophique des diabétiques Oppenheim-Urbach », *Presse médicale*, 15 juin 1949.
- LAMOTTE (M.) et LAMOTTE BARILLON (S.). — « Les gros foies des diabétiques », *Sem. Hôp.*, **22**, 939, 1949.
- MICHELSON (H.E.) et LAYMON (C.). — « Necrobiosis lipoïdica diabetorum », *J.A.M.A.*, **103**, 163, 1934.
- MIROUZE (J.). — « Le foie diabétique. Aspect hormonaux », *Expansion scientifique*, 1951.
- NANTA (M.) et BAZEX (A.). — « Nécrobiose lipoïdique des diabétiques », *Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, 12 mai 1938, p. 827.
- NANTA (M.) et BAZEX (A.). — « Le traitement iodé des lipodoses cutanées », *Bull. Soc., franç. Derm. et Syph.*, 6 février 1939, p. 134.
- NICHOLAS (L.). — « N.L.D. with xanthoma cells report of a case », *Arch. Derm. ant Syph.*, **48**, 60, 1943.
- OPPENHEIM. — « Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica and des Bindegewebes, einhergehende chronische Dermatose bei Diabetes mellitus », *Arch. für Derm. u Syph.*, **166**, 579, 1932.
- RAMC (L.G.). — Morphea with tuberculous histology Necrobiosis lipoïdica », *Brit. J. of Derm. and Syph.*, **57**, 176, 1946.
- ROEDERER (J.), WORINGER (F.) et BURGUN (R.). — « Un cas de nécrobiose lipoïdique », *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, **318**, 20 mars 1949.
- ROSENGERG (D.H.). — « A proved case of recovery from fatty metamorphosis of the liver after treatment with lipocaic », *Am. J. Digest Dis.*, **5**, 607-612, 1938.
- SANTENOISE (D.) et VIDEBOVITCH (M.). — « Ablation du pancréas et surcharge graisseuse du foie », *La médecine*, **18**, 709-721, septembre 1937.

SANTENOISE (D.), FLORENTIN (P.) et VIDECOVITCH (M.). — « Etude comparative du parenchyme hépatique chez les chiens dépancréatisés traités par l'insuline et par l'association insuline et vagotonine », *Assoc. des Anat. de Marseille*, **21**, 25 mars 1937.

SENDRAIL (M.) et BAZEX (A.). — « Insuffisance lipocaique dans le diabète juvénile », *Sem. Hôp.*, 2 mars 1949.

SENDRAIL (M.) et BAZEX (A.). — Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique des lipoidoses — les lipoidoses cutanées », *Ann. Derm. et Syph.*, **8**, nos 5,6,7,8, 1941.

STEWART (C.D.), CLARK (D.E.), DRAGSTEDT (L.R.) et BECKER (W.). — « The experimental use of lipocaiic in the treatment of psoriasis », *J. Invest. Derm.*, **2**, 219, 1939.

THANNHAUSER (S.J.) et MAGENDANZ (H.). — « Different clinical groups of xanthomatous diseases a clinical and physiological study of 22 cases », *Ann. Int. Méd.*, **11**, 1662-1746, 1938.

TOURAINE (A.), PERRAULT, ETIENNE (M.). — « N.L.D. chez un diabétique obèse avec cancer du sein et acanthosis nigricans », *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 12 mai 1949, p. 248.

URBACH (E.). — Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose Necrobiosis lipoidica Diabeticorum », *Arch. für Derm. u Syph.*, **166**, 273, 1932.

VAN PROHASKA (J.), DRAGSTEDT (L.R.) et HARMS (H.P.). — « Relation of pancreatic juice to fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dogs », *Am. J. Phys.*, **117**, 166-174, 1936.

Imp. F. BOISSEAU, RUE DU TAUR, 34 - TOULOUSE (FRANCE)

C. O. L. N° 31.2441 - N° d'impression 262-1952

N° d'édition 11

Dépôt légal, 1^{er} trimestre 1952

